

# Genetics and cardiovascular risk in a primary care population : studies from the HIPPOCRATES project

Citation for published version (APA):

Plat, A. W. (2009). *Genetics and cardiovascular risk in a primary care population : studies from the HIPPOCRATES project*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20090529ap>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090529ap](https://doi.org/10.26481/dis.20090529ap)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

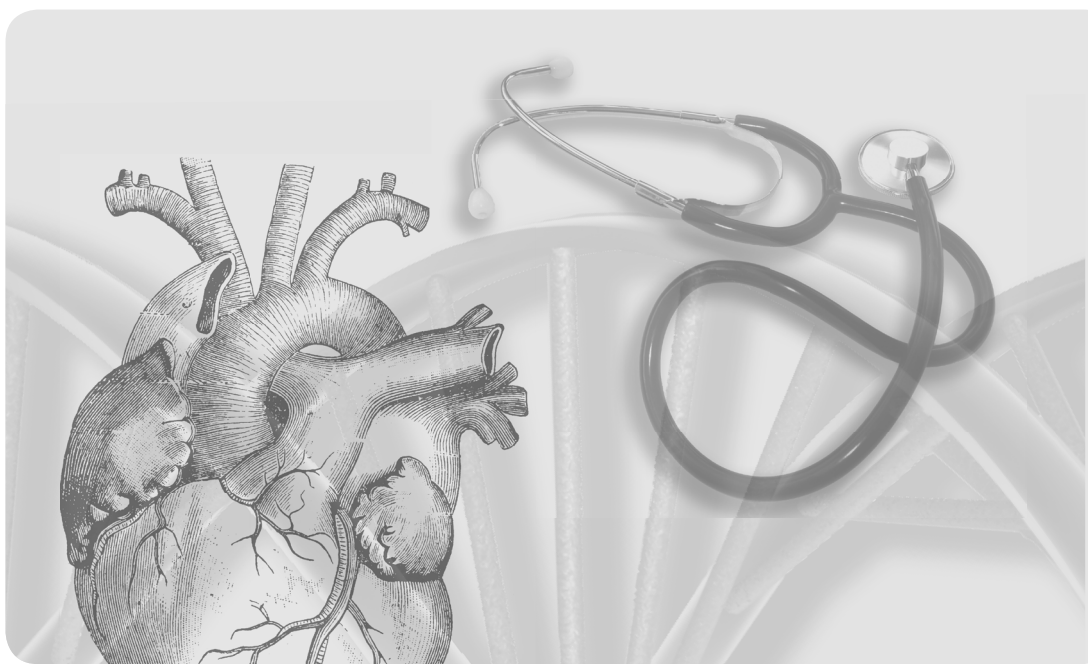
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# SUMMARY





## Summary

Atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), involving the heart, brain and peripheral arteries of the legs, is a major health problem around the world. The aetiology of CVD is multifactorial. Both genetic and environmental factors play an important role. The most common forms of CVD are believed to be multifactorial and the result of interaction of several genes, each with a relatively small effect, working alone or in combination with other modifiers, genes and/or environmental factors. Research, predominantly epidemiologic studies, is continuing at high speed to elucidate which (combination of) genes or genetic factors play an active role in the aetiology of CVD. In this thesis we determined biological (risk factors) and clinical (intermediate endpoints) cardiovascular outcome parameters in a non-selected patient population and set out to establish the association of certain polymorphisms and these parameters. Based on the literature available at the start of the project, we restricted ourselves to the analysis of six polymorphisms. Three of these polymorphisms - angiotensinogen [AGT (M235T)], angiotensin-converting enzyme [ACE (4656<sub>rpt</sub>)] and the angiotensin II type 1 receptor [AGTR1 (A1166C)] - were analyzed since these genes are involved in the generation and action of angiotensin II. In addition, we assessed the role of two polymorphisms that might be related to an enhanced reabsorption of sodium: the G-protein  $\beta 3$  subunit [GNB3 (C825T)] and  $\alpha$ -adducin [ADD1 (G460W)] polymorphisms. Finally, we looked at the endothelial nitric oxide (NO) synthase [NOS3 (E298D)] polymorphism due to its possible association with altered NO availability. We reasoned that these six polymorphisms could be relevant individually or in combination as additional risk factors for CVD, given their role in the regulation of blood pressure, water and salt balance and endothelial function. We hypothesized that the presence of one or more rare alleles of these polymorphisms would improve cardiovascular risk stratification, not only for an individual but probably also for all (first-degree) family members with a comparable allele pattern, and that this approach might yield genetically tailored treatments. This resulted in the **Hypertension: Interaction and Prevalence of POLymorphisms related to Cardiovascular Risk and the Association to Treatment Efficacy Study (HIPPOCRATES)**, of which baseline results have been described in this thesis. The different studies that were performed as part of this project focused on (1) the burden of CVD in the south of the Netherlands, (2) the association between CVD and six polymorphisms, (3) the cross-sectional association between intermediate endpoints and six polymorphisms and (4) a systematic review of the role of family history as a tool in genetic studies in primary care.

### Cardiovascular disease in the south of the Netherlands

After a general introduction in *Chapter 1*, *Chapter 2* focuses on the comparison of the burden of CVD in the Heerlen/Kerkrade region relative to those in a nearby region

(Maastricht) and the average Dutch population. That study showed that the burden of CVD is higher in the Heerlen/Kerkrade region than in the Maastricht region, and this was not fully explained by a higher prevalence of classical risk factors. At that time, we concluded that a better characterization of the interactions between environmental and genetic factors could be the key to understanding the pathogenesis of CVD. Consequently, we continued studying both genetics and classical risk factors at the individual level in the HIPPOCRATES project.

## Cardiovascular disease and six polymorphisms

*Chapter 3* describes the results of our baseline cross-sectional data analyses. We included a total of 803 study subjects (48% males, 52% females) who were mainly overweight hypertensives with dyslipidemia. There were no significant differences in allele frequencies of the six polymorphisms between patients with CVD and event-free controls. Although some alleles showed a protective effect after Bonferroni correction for multiple testing, these findings were of little clinical significance to the group as a whole. Our data suggested that the studied polymorphisms are unlikely to make a major contribution to cardiovascular risk prediction in this primary care population, although our findings could still be relevant to an individual patient.

In *Chapter 4*, we investigated whether the mix of cardiovascular endpoints influenced the results described in *Chapter 3*. We therefore performed a study in which ischemic heart disease (IHD) was the only outcome measure. The selection criterion for IHD was narrowed down to a first event of IHD. The variability in the association with the first event of IHD was further reduced by specifying the results according to gender and age. The main finding of that study was that the rare T allele of the AGT (M235T) polymorphism is protective for males with regard to a first event of IHD. A possible explanation for this unexpected observation is a low-renin state, which can be enhanced by the presence of the mutant allele of the GNB3 (C825T) polymorphism and older age. Consequently, the protective association for the T allele of AGT could be related to lower angiotensin II levels under these conditions.

## Intermediate endpoints and six polymorphisms

The study described in *Chapter 5* investigated the association between carotid intima media thickness (CIMT) as an intermediate endpoint for preclinical atherosclerosis and the six polymorphisms. The results show that CIMT was significantly associated with age, gender, waist circumference, dyslipidemia and use of cardiovascular medication. Multiple linear regression analyses with correction for these covariates showed that the C allele of AGTR1 was associated with a thicker CIMT in females only, and that the T allele of ADD1 coincided with a smaller CIMT. The described association between carriership of the C allele of AGTR1 and thicker CIMT could be explained by the fact that C allele carriers have probably impaired microRNA binding. The main function of microRNA is to down-regulate gene expression (gene silencing). Such AGTR1 receptor

alterations could exert several possible effects that, in combination with the other risk factors, can influence CIMT eventually resulting in the observed thicker thickness. However, evidence for gender differences with respect to these mechanisms was not present in the literature. While in most studies male gender is associated with a thicker CIMT and females have often the thinnest CIMT, we found in the study described in *Chapter 5* the opposite. A possible explanation might be that males are treated more than females with cardiovascular risk-reducing therapies.

The finding that the T allele of ADD1 coincided with a smaller CIMT was more difficult to explain. We suggested in *Chapter 5* that this may be related to the duration of pharmacological treatment of the study subjects, that is, carriers of the rare T allele of the ADD1 (G460W) polymorphism are probably medicated at an earlier age and consequently treated for a longer period, leading to a reduced CIMT. However, in the present database we were unable to adequately investigate this hypothesis due to two major problems: (1) CIMT is influenced by cardiovascular medication and (2) channelling plays an important role; that is, the most severe cardiovascular patients receive more intensive treatment. Our cross-sectional study cannot distinguish the contribution of these two factors. However, these types of associations are observed in patients treated in daily clinical practice. Therefore, future prospective studies are needed to establish the role of treatment.

The arterial system gradually stiffens because of the shared effects of ageing, high blood pressure, genetic factors, and other risk factors. Arterial stiffness, and especially a stiffened aorta, has been associated with an excess of cardiovascular morbidity and mortality. In the study presented in *Chapter 6* we found a significant protective association for the AGTR1 (A1166C) polymorphism with arterial stiffness as assessed by pulse wave velocity (PWV) measurements. This association was significantly influenced by the use of cardiovascular medication and showed a dose-allele effect, with the carotid-femoral/carotid-radial ratio (CF/CR ratio) decreasing with the number of C alleles. Various hypotheses to explain these results are presented in this chapter, but testing them, again, would require prospective epidemiological studies. Although the findings presented in the *Chapters 5* and *6* are important for future research in the field of functional genomics, they should be appreciated as hypothesis generating, and are currently of little clinical significance.

## Family history of common diseases in primary care

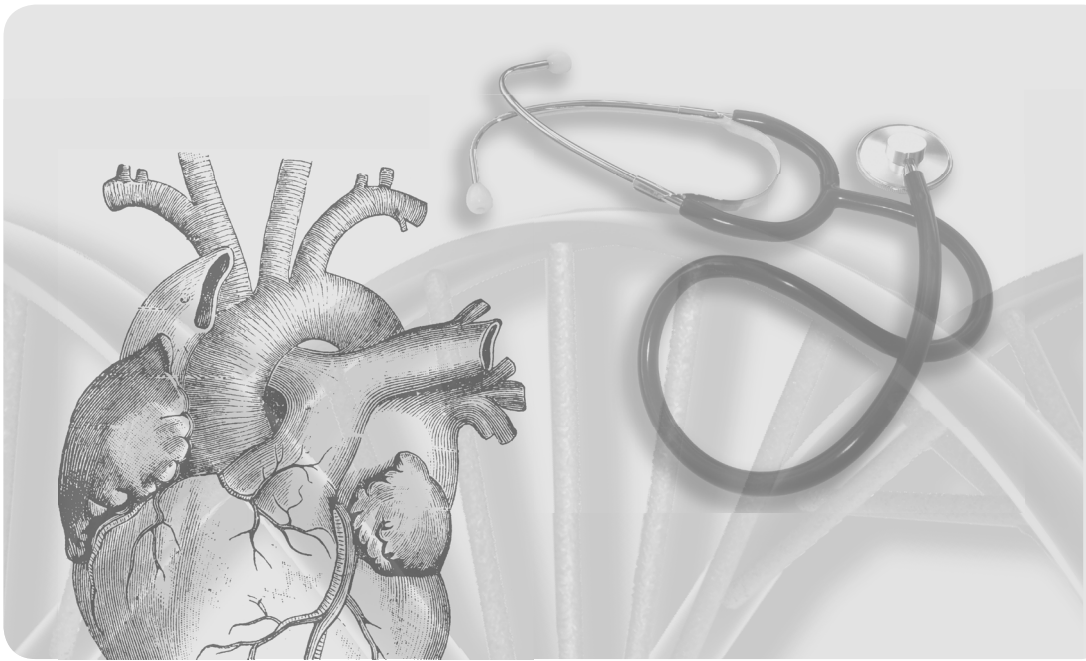
Family history is closely related to the genetic background. Given their community orientation, general practitioners (family physicians, primary care physicians) seem to be in the ideal position to integrate medical family data in their primary and secondary preventive activities. In *Chapter 7* we presented the results of a systematic literature search of studies that have dealt with family history-taking in primary care as a genetic tool to identify individuals and families at increased risk of multifactorial

disorders. We found that it is useful to know a patient's detailed family history, but this has, unfortunately, not (yet) been shown in long-term prognostic studies. Although our review revealed that taking and recording detailed family history data in primary care are currently insufficient for rational medical decision-making, there is also a growing conceptual, methodological and technological basis for further research and development.

## Discussion and conclusion

In *Chapter 8* the main findings of the studies in this thesis are discussed in light of the current literature. In addition, the clinical relevance of the findings and recommendations for future research are given. We concluded that the contribution of the six polymorphisms to the 'prediction' of cardiovascular risk is of minor clinical significance for this primary care population as a whole. On the other hand, this thesis presents several results that might be important for individual patients. Firstly, the rather unexpected protective associations of the AGT (M235T) polymorphism (*Chapters 3 and 4*) and the ADD1 (G460W) polymorphism (*Chapter 5*). Secondly, the gender-specific association of the AGT (M235T) polymorphism (*Chapter 4*). Thirdly, our investigation of the influence of medication use yielded possible new insights into and hypotheses for the associations between the ADD1 (G460W) polymorphism and CIMT (*Chapter 5*) and between the AGTR1 (A1166C) polymorphism and PWV (*Chapter 6*). Together these findings are important for future research in the field of functional genomics. Finally we provide suggestions for future research. We would like to emphasize that determination of more polymorphisms in the HIPPOCRATES population is not useful. Indeed, what would be the impact on the daily clinical practice of the general practitioner of being able to interpret the results of several hundreds of thousands of polymorphisms per patient? Secondly, the results of this thesis indicate that combining CIMT and PWV measurements with traditional risk-factor management might be relevant in clinical prevention, since this might improve cardiovascular risk stratification. However, before the clinical application of CIMT and PWV is considered in individual CVD risk prediction, the additive value of these measurements in predicting the CVD risk in an individual above and beyond measurements of traditional clinical and biochemical parameters has to be demonstrated in long-term follow-up studies. This could be a challenging objective for a HIPPOCRATES follow-up study. Finally we indicate that since current knowledge of specific associations of polymorphisms and multifactorial diseases has limited added predictive value another approach could be to use the family medical history. Currently, our group is planning pilot studies and qualitative research among GPs and patients to pursue the feasibility of this approach.

## SAMENVATTING







## Samenvatting

Hart-en vaatziekten (HVZ) behoren tot de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Het ontstaan van HVZ is multifactorieel. Omgevingsfactoren en meer of minder bekende risicofactoren, waaronder ook genetische factoren, spelen hierbij een belangrijke rol. Bij de meeste vormen van HVZ geldt dat de genetische predispositie het resultaat is van interactie tussen verschillende genen, ieder met een relatief klein effect, die in sommige gevallen samenwerken met andere genen of (omgevings)factoren. Deze complexe interacties zijn bij lange na nog niet opgehelderd. Daarom vindt er continu onderzoek plaats, met name epidemiologisch onderzoek, om op te helderen welke combinaties van genen of genetische factoren een rol spelen in het ontstaan van HVZ.

Voor dit proefschrift hebben we biologische (risicofactoren) en klinische (intermediaire) cardiovasculaire eindpunten bepaald in een eerstelijns patiëntenpopulatie. In deze populatie zijn we vervolgens associaties tussen deze eindpunten en bepaalde polymorfismen gaan bestuderen. Op basis van de literatuur die bij het begin van dit promotieonderzoek beschikbaar was, hebben we ons beperkt tot de analyse van zes polymorfismen. Drie van deze polymorfismen - angiotensinogeen [AGT (M235T)], angiotensine I converterend enzym [ACE (4656rpt)] en de angiotensine II type 1 receptor [AGTR1 (A1166C)] - werden geanalyseerd omdat deze genen betrokken zijn bij de vorming en effecten van angiotensine II. Daarnaast bepaalden we de rol van twee polymorfismen die gerelateerd zijn aan verhoogde zoutgevoeligheid, namelijk de G-protein  $\beta 3$  subunit [GNB3 (C825T)] en het  $\alpha$ -adducine [ADD1 (G460W)] polymorfisme. Als laatste werd het endotheliaal stikstofoxide synthase NOS3 (E298D)] polymorfisme bestudeerd, een polymorfisme dat betrokken is bij de gewijzigde beschikbaarheid van endotheelafhankelijk stikstofoxide (NO). Onze redenering was dat deze zes polymorfismen, individueel of in combinatie, relevant zouden kunnen zijn als additionele risicofactoren voor HVZ. Onze hypothese was dan ook dat de aanwezigheid van één of meer allelen van deze polymorfismen de cardiovasculaire risicoclassificatie zou verbeteren en mogelijk niet alleen voor een individuele patiënt maar hoogstwaarschijnlijk ook voor alle (eerstegraads) familieleden met een vergelijkbaar patroon van allelen. Deze benadering zou er toe kunnen leiden dat patiënten op basis van hun genetisch profiel specifieke (preventieve) behandelingen zouden kunnen krijgen. Dit resulteerde in het “Hypertension: Interaction and Prevalence of **P**olymorphisms related to **C**ardiovascular **R**isk and the **A**ssociation to **T**reatment **E**fficacy **S**tudy (HIPPOCRATES)” project waarvan de baseline resultaten in dit proefschrift beschreven staan. De verschillende studies die als onderdeel van dit project werden uitgevoerd, gaan over (1) de prevalentie van HVZ in het zuiden van Nederland, (2) de associatie tussen HVZ en de zes polymorfismen, (3) de cross-sectionele associatie tussen intermediaire eindpunten en de zes polymorfismen en (4)

de rol van familie-anamnese in de eerstelijns geneeskunde in kaart gebracht in een systematische review.

## Hart-en vaatziekten in het zuiden van Nederland

Na een algemene introductie in *Hoofdstuk 1*, worden in *Hoofdstuk 2* de prevalenties van HVZ beschreven en met elkaar vergeleken voor de regio's Heerlen/Kerkrade en Maastricht. Bovendien wordt de prevalentie van HVZ in de regio Heerlen/Kerkrade vergeleken met die van de Nederlandse bevolking. Deze studie liet zien dat er meer HVZ voorkomen in Heerlen/Kerkrade en dat deze hogere prevalentie van HVZ niet volledig kan worden verklaard door een hogere prevalentie van traditionele cardiovasculaire risicofactoren. Toentertijd concludeerden we dan ook dat een betere karakterisering van de interacties tussen gen- en omgevingsfactoren essentieel zou zijn om de pathogenese van HVZ verder te ontrafelen. Daarom gingen we in HIPPOCRATES verder met de bestudering van zowel de genetische als de klassieke cardiovasculaire risicofactoren op een individueel niveau.

## Hart-en vaatziekten en zes polymorfismen

*Hoofdstuk 3* beschrijft de basale resultaten van ons cross-sectionele onderzoek. We includeerden 803 personen (48% mannen, 52% vrouwen) die voor het merendeel gekarakteriseerd konden worden als hypertensieve patiënten met overgewicht en dislipidemie. Er werden tussen de patiënten met HVZ en de controlepersonen zonder HVZ geen statistisch significante verschillen in allelfrequenties van de zes polymorfismen gevonden. Hoewel sommige allelen een beschermend effect lieten zien, leken deze bevindingen op grond van ROC-analyses van slechts gering klinisch belang voor de populatie als geheel. De resultaten in dit hoofdstuk laten zien dat het onwaarschijnlijk is dat de bestudeerde polymorfismen een belangrijke bijdrage leveren aan de voorspelling van het cardiovasculaire risico in deze eerstelijns populatie als geheel. Dat sluit niet uit dat onze bevindingen nog steeds relevant kunnen zijn voor individuele patiënten.

We vroegen ons af of het feit dat we cardiovasculaire eindpunten gecombineerd hadden geanalyseerd, invloed zou kunnen hebben op de resultaten in *Hoofdstuk 3*. Daarom werd in *Hoofdstuk 4* ischemische hartziekte (IHZ) als enigste uitkomstmaat gekozen. De selectie criteria werden beperkt tot een eerste optreden van IHZ. De diversiteit van de associatie tussen een eerste optreden van IHZ en de zes polymorfismen werd verder gereduceerd door de resultaten te stratificeren naar geslacht en leeftijd. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat het T allel van het AGT (M235T) polymorfisme beschermend is voor mannen met een eerste optreden van IHZ. Een mogelijke verklaring voor deze onverwachte waarneming zou te maken kunnen hebben met een laag, niet-geactiveerd renine, waarvan het effect kan worden versterkt door de aanwezigheid van het GNB3 (C825T) polymorfisme en hogere leeftijd. Beide gevallen worden namelijk gekenmerkt door een niet

geactiveerd renine-angiotensine systeem. Onder deze omstandigheden kan een beschermend effect van het T allel van AGT gerelateerd zijn aan lagere angiotensine II spiegels, zoals die worden gevonden bij dragers van het T allel van het AGT polymorfisme.

### Intermediaire eindpunten en zes polymorfismen

In de studie beschreven in *Hoofdstuk 5* onderzochten we de associatie tussen carotis intima media dikte (CIMD) als een intermediair eindpunt voor preklinische atherosclerose en de zes polymorfismen. We vonden dat er een statistisch significante associatie was tussen CIMD en leeftijd, geslacht, middelomtrek, dislipidemie en het gebruik van cardiovasculaire medicatie. Lineaire regressie-analyse met correctie voor deze covariabelen liet zien dat alleen bij vrouwen het C allel van het AGTR1 (A1166C) polymorfisme geassocieerd was met een dikkere CIMD en dat het T allel van het ADD1 (G460W) polymorfisme gerelateerd is aan een dunnere CIMD. De beschreven associatie tussen dragerschap van het C allel van het AGTR1 polymorfisme en een dikkere CIMD kan worden verklaard door het feit dat dragers van het C allel een verminderde binding hebben van het zogenaamde microRNA. Dit microRNA speelt een belangrijke rol in het down-reguleren van de gen-expressie. Als dit down-reguleren niet of minder gebeurt, leidt dit tot een toegenomen receptor dichtheid. Dergelijke veranderingen in de relatie tussen angiotensine II en zijn receptor kunnen verschillende effecten induceren die, in combinatie met andere risicofactoren, de CIMD beïnvloeden. Dit zou uiteindelijk kunnen leiden tot de waargenomen dikkere CIMD. Echter er zijn nog geen studies beschikbaar die een verschil tussen mannen en vrouwen laten zien aangaande deze mechanismen. Eerdere algemene studies naar CIMD hebben laten zien dat juist mannen een dikkere CIMD hebben dan vrouwen. Een mogelijke verklaring voor de dikkere CIMD bij vrouwen in onze populatie zou kunnen zijn dat het cardiovasculair risico management bij mannen intensiever is dan bij vrouwen.

De bevinding dat bij dragers van het T allel van het ADD1 (G460W) polymorfisme vaker een dunnere CIMD werd gevonden, is moeilijker te verklaren. We suggereerden dat deze bevinding weleens verklaard zou kunnen worden door de duur van medicamenteuze behandeling van de geïnccludeerde patiënten. Met andere woorden, dragers van het T allel van het ADD1 (G460W) polymorfisme beginnen waarschijnlijk op jongere leeftijd met cardiovasculaire medicatie, worden daardoor langer medicamenteus behandeld en dit leidt uiteindelijk tot een dunnere CIMD. Helaas konden we in de huidige database deze hypothese niet meer afdoende onderzoeken, omdat de cross-sectionele opzet van onze onderzoek de volgende twee belangrijke problemen veroorzaakt: (1) CIMD wordt beïnvloed door het gebruik van cardiovasculaire medicatie en (2) 'channelling' speelt een belangrijke rol, dat wil zeggen dat patiënten met de meest ernstige uitingen van HVZ de meest krachtige

behandelingen krijgen. Onze studie kan door zijn cross-sectionele karakter geen onderscheid maken tussen de bijdragen van deze twee factoren. Dit type associatie wordt echter wel waargenomen bij patiënten die behandeld zijn in de dagelijkse klinische praktijk. Het is daarom van belang dat toekomstige prospectieve studies de rol van behandeling verder in kaart gaan brengen.

De gevolgen van veroudering, hoge bloeddruk, genetisch factoren en andere risicofactoren op de circulatie, leiden tot een geleidelijke verstijving van de bloedvatwand, met name van de arteriën. Personen met een toegenomen arteriële stijfheid, in het bijzonder van de aorta, hebben een verhoogde kans op het krijgen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. In de studie beschreven in *Hoofdstuk 6* vonden we een statistisch significante, beschermende associatie tussen het AGTR1 (A1166C) polymorfisme en door middel van pulse wave velocity (PWV) bepalingen vastgestelde stijfheid van de aortawand. Deze associatie werd significant beïnvloed door het gebruik van cardiovasculaire medicatie en liet zien dat de carotis-femoralis/carotis-radialis ratio afnam met het aantal C allelen. In dit hoofdstuk geven we verschillende hypothesen om deze resultaten te verklaren, maar om die te toetsen is prospectief epidemiologisch onderzoek nodig. Alhoewel de bevindingen in *Hoofdstuk 5* en *6* belangrijk zijn voor toekomstig ‘functional genomics’ onderzoek en dientengevolge ook moeten worden gezien als hypothese genererend, zijn deze bevindingen op dit moment van minder klinisch belang.

## Familie-anamnese van veel voorkomende ziekten in de eerstelijns geneeskunde

Familie-anamnese is nauw verbonden met het genetisch profiel van patiënten. Omdat de huisarts dichtbij de patiënt staat en vaak de familie kent, lijken huisartsen in de ideale positie te verkeren om de familie-anamnese in hun primaire en secundaire preventieve activiteiten te integreren. In *Hoofdstuk 7* staan de resultaten beschreven van een systematische review over studies die gingen over het afnemen van de familie-anamnese in de eerstelijns geneeskunde, als instrument om individuen en families te identificeren met een verhoogd risico op multifactoriële chronische aandoeningen, zoals HVZ en kanker. De resultaten lieten zien dat het belangrijk is om een gedetailleerde familie-anamnese te kennen, maar dat het voordeel hiervan op de lange termijn nog niet is aangetoond. Daarnaast bleek uit deze review dat de huidige mogelijkheden voor het afnemen en vastleggen van een uitgebreide familie-anamnese in de eerstelijns beperkt en onvoldoende zijn om verstandige medische besluitvorming op te baseren. We geven aan welke conceptuele, methodologische en technische basis aanwezig is om het gebruik van een uitgebreide familie-anamnese verder te ontwikkelen.

## Beschouwing en conclusie

Tenslotte worden in *Hoofdstuk 8* de belangrijkste resultaten van dit proefschrift besproken in het licht van de huidige literatuur. Daarnaast worden de klinische relevantie en de aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven. Wij concludeerden dat het onwaarschijnlijk is dat de bestudeerde polymorfismen een belangrijke bijdrage leveren aan de voorspelling van het cardiovasculair risico in deze eerstelijns populatie als geheel. Aan de andere kant laat dit proefschrift een aantal bevindingen zien die nog steeds relevant kunnen zijn voor individuele patiënten. Voorbeelden hiervan zijn allereerst de onverwachte bevinding van het beschermend effect van het AGT (M235T) polymorfisme (*Hoofdstuk 3 en 4*) en het ADD1 (G460W) polymorfisme (*Hoofdstuk 5*). Ten tweede de rol van geslacht bij het AGT (M235T) polymorfisme (*Hoofdstuk 4*). Ten derde leverden de studies naar de invloed van medicatiegebruik op de associaties tussen het ADD1 (G460W) polymorfisme en CIMT (*Hoofdstuk 5*) en tussen het AGTR1 (A1166C) polymorfisme en PWV (*Hoofdstuk 6*) nieuwe inzichten en hypothesen op. Deze bevindingen zijn belangrijk voor toekomstig onderzoek specifiek op het gebied van de functional genomics. Tot slot geven we nog een aantal extra aanbevelingen voor toekomstig onderzoek. Wij stellen dat bepaling van nog veel meer polymorfismen in de HIPPOCRATES populatie niet zinvol zal zijn. Immers, wat zal het effect zijn op de dagelijkse klinische praktijk van de huisarts als deze de resultaten moet interpreteren van een paar honderdduizend polymorfismen per patiënt? Ten tweede vonden wij aanwijzingen dat het combineren van CIMD of PWV met traditioneel risicofactor management weleens relevant zou kunnen zijn voor klinische preventie, omdat patiënten beter kunnen worden geclassificeerd. Voordat IMD en PWV echter kunnen worden toegepast in de voorspelling van het cardiovasculair risico, zal eerst moeten worden gekeken naar de toegevoegde waarde van deze metingen ten opzichte van bepaling en management van de traditionele cardiovasculaire en biochemische parameters in langdurige follow-up studies. Dit zou een uitdagend onderwerp zijn voor een vervolgonderzoek binnen het HIPPOCRATES project. Als laatste doen we de suggestie dat, gezien het feit dat polymorfismen slechts een beperkte voorspellende waarde blijken te hebben bij het schatten van het cardiovasculaire risico, zou kunnen worden overwogen om na te gaan of een (positieve) familie-anamnese voldoende bijdraagt aan de risicoclassificatie. Op dit moment worden pilot studies en kwalitatief onderzoek onder huisartsen en patiënten voorbereid om de haalbaarheid van deze benadering in kaart te brengen.

